

<https://helda.helsinki.fi>

Levinneen ihomelanooman kirurgia, elektrokemoterapia, sädehoito ja isoiloitu raajaperfuusio

Ilmonen, Suvi

2017

Ilmonen , S , Skyttä , T & Albäck , A 2017 , ' Levinneen ihomelanooman kirurgia, elektrokemoterapia, sädehoito ja isoiloitu raajaperfuusio ' , Duodecim , Vuosikerta. 133 , Nro 12 , Sivut 1192-1198 . < <http://www.duodecimlehti.fi/lehti/2017/12/duo13790> >

<http://hdl.handle.net/10138/297971>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Suvi Ilmonen, Tanja Skyttä ja Anders Albäck

Levinneen ihomelanooman kirurgia, elektrokemoterapia, sädehoito ja isoitu raajaperfuusio

Paikallisesti edenneen tai levinneen melanooman hoidossa voidaan lääkehoitojen lisäksi käyttää erilaisia paikallishoitoja. Melanooman paikallisen uusiutuman hoidossa harkitaan aina ensin kirurgisen poiston mahdollisuutta. Palliatiivinen kirurgia on myös yksittäistapauksissa mahdollinen oireisten, tukkivien tai vuotavien etäpesäkkeiden hoitona. Sädehoitoakin voidaan käyttää paitsi paikallisesti edenneen taudin liittänoishoitona kirurgian jälkeen, myös kuratiivisena yksittäisten etäpesäkkeiden hoitona (erityisesti stereotaktisella sädehoitotekniikalla) tai oireenmukaisena paikallishoitona. Raajan alueelle rajoittuva levinnyt melanooma on mahdollista hoitaa isoloidulla raajaperfuusiolla, jolla voidaan päästä pitkiin hoitovasteisiin ja oireiden helpottamiseen. Uusia mahdollisuuksia paikallisen ihometastasoinnin hoitoon tuo elektrokemoterapia.

Noin joka viidennen potilaan melanooma uusiutuu, joko alueellisesti tai etäpesäkkeinä. Syöpälääkäreiden ja kirurgien läheinen yhteistyö on tärkeää suunniteltaessa potilaalle optimaalista hoitoa.

Levinneen melanooman kirurginen hoito

Paikallisesti levinneen (levinneisyysaste III) melanooman hoito on ensisijaisesti kirurginen. Ennen leikkausta tehdyillä levinneisyystutkimuksilla suljetaan pois laajempi metastaointi. Paikallisen uusiutuman, satelliittietäpesäkkeiden (alle 2 cm emokasvaimesta) ja in transit -etäpesäkkeiden (iho- tai ihonalaisetäpesäke yli 2 cm:n etäisyydellä emokasvaimesta) leikkaushoitoa suositellaan 2 cm:n ihomarginaalilla. Enemmän kuin viiden in transit -metastaasin yhteydessä on harkittava muitakin hoitovaihtoehtoja, esimerkiksi isoitua raajaperfuusiota.

Kliiniset havaittavat imusolmuke-etäpesäkkeet leikataan tekemällä kyseisen alueen

imusolmuke-evakuaatio. Primaarimelanooman yhteydessä todettu metastaattinen vartijaimusolmuke johtaa nykykäytännön mukaisesti vastaavan alueen imusolmuke-evakuaatioon (1) (Koskivuo ja Jähkola tässä numerossa). MSLT II -tutkimuksen tulokset tulevat valmistuttuaan antamaan vastauksen siihen, hyötyykö potilas välittömästä täydentävästä imusolmuke-evakuaatiosta metastaattisen vartijaimusolmukelöydöksen jälkeen vai voidaanko potilasta jäädä seuraamaan kaikukuvauksin ja tarvittaessa imusolmukkeiden neulabiopsioin. Tarkoituksena on löytää seurannalla ne potilaat, joiden melanooma on uusiutunut, ja ohjata heidät sitten imusolmuke-evakuaatioon (2).

Paikallisesti levinneen melanooman yhteydessä tulee aina arvioida liittänoishoidon tarve.

Etäpesäkkeisiin levinneen (levinneisyysaste IV) melanooman kirurgiassa tavoitteena on oireiden lievittäminen ja taudin etenemisen jarruttaminen pienentämällä kasvainmassaa. Leikkausaihe on yleisimmin palliatiivinen, mutta kirurgian integroiminen räätälöityyn on-

kologiseen hoitoon voi pidentää elinaikaa (3). Yleisimmin leikataan iho-, ihonalaiskudos- ja etäimusolmuke-etäpesäkkeitä sekä lisäksi yksittäisiä keuhko- ja aivoetäpesäkkeitä.

Kontrolloituja tutkimuksia, joissa olisi verrattu etäpesäkkeiden leikkaushoidolla saavutettua elinaikaetua muuhun hoitoon, ei ole. Haasteena on luoda monikeskustutkimuksia, joissa kirurgiset toimenpiteet ovat standardoituja ja laatua valvotaan. Takautuvissa tutkimuksissa potilasvalinta ohjautuu herkästi niin, että vain riittävän hyväkuntoiset potilaat soveltuvat leikkaukseen. Valikoiduissa potilasjoukoissa on saavutettu 15–30 %:n elossaolo-osuuksia viiden vuoden seurannassa (4).

Keuhkoetäpesäkkeet ovat yleisimpiä viskeeraalisia etäpesäkkeitä, ja ne ovat lähes 40 %:lla potilaista ensimmäinen metastaattisen melanooman löydös. Takautuva tutkimus suosittaa keuhkoetäpesäkkeiden poistoa potilailta, joilla on yksittäinen tai yksittäisiä kokonaan leikatavissa olevia etäpesäkkeitä eikä osoitettavissa olevaa melanoomaa muualla (5). Keuhkoetäpesäkkeiden poisto pidensi elinaikaa vuoden verrattuna konservatiivisesti hoidettuun ryhmään (6).

Yksittäisten aivoetäpesäkkeiden leikkaaminen saattaa vähentää potilaan neurologista oireilua, mutta aivoetäpesäke uusiutuu 55 %:lla potilaista. Jos aivoetäpesäkkeet ovat multippeleita, leikkausta ei suositella (7).

Läheinen yhteistyö onkologien kanssa on tärkeää pohdittaessa etäpesäkkeisen taudin kirurgisen hoidon aihetta ja aikataulutusta, kun uudet immunologiset ja täsmälääkkeet ovat käytettävissä. Melanooman etäpesäkkeiden kirurgiassa korostuu potilasvalinnan merkitys moniammatillisen ryhmän päätöksellä. Potilaan ikä, muut sairaudet, etäpesäkkeiden määrä, sijainti, kasvunopeus ja reagointi aiempiin hoitoihin sekä melanooman biologinen profiili huomioidaan hoitopäätöstä tehtäessä. Leikkaushoitoa puoltaa pitkä uusiutumista edeltävä tauditon aika.

Jos lääkehoitoja ei ole käytettävissä, harkitaan leikkauksen jälkeistä sädehoitoa, varsinkin jos leikkausmarginaalit jäävät niukoiksi. Viskeeraalisten ja luustoetäpesäkkeiden ennuste on huonompi verrattuna iho-, ihonalaiskudos- ja

etäimusolmuke-etäpesäkkeisiin (4). Luustoetäpesäkkeitä leikataankin hyvin harvoin, ainoastaan palliatiivisista syistä.

Etäpesäkekirurgiassa pyritään radikaaliin etäpesäkkeen poistoon. Tiivis kuvantamisseurantaa magneettikuvauksella (MK), tietokonetomografialla (TT) ja positroniemissiotomografia-tietokonetomografialla (PET-TT) sekä aikainen, tarvittaessa toistuva etäpesäkekirurgia parantavat valikoitujen potilaiden ennustetta, kun hoitoon yhdistetään räätelöity lääkehoito (8). Esiliitännäislääkehoidolla voidaan pyrkiä vähentämään tautitaakkaa ja muuntamaan leikkaukseen soveltumaton levinneisyys leikkauskelpoiseksi (9,10).

Elektrokemoterapia

Elektrokemoterapia on metastasoituneen melanooman iho- ja ihonalaisetäpesäkkeiden paikallinen hoitomuoto. Sen teho perustuu solunsalpaajan (bleomysiini tai sisplatiini) moninkertaistuneeseen konsentraatioon etäpesäkkeessä. Kasvainsolujen solukalvojännite kumotaan suuritaajuuksisilla sähköimpulsseilla hoidon aikana. Tämä mahdollistaa tehokkaan paikallisen kasvainsoluihin kohdistuvan nekrotisoivan vaikutuksen samalla kun sytostaattien systeemiset haittavaikutukset jäävät hyvin vähäisiksi. Elektrokemoterapia aiheuttaa myös verisuonten endoteelituhhoa kasvaimessa sekä vasokonstriktion hoidetulle alueelle, mikä edesauttaa lääkkeen pysymistä kasvaimessa (11).

Potilaan ollessa nukutettuna tai paikallispuudutuksessa sedatoina hänelle annetaan sytotoksinen aine systeemisesti tai paikallisesti etäpesäkkeeseen. Sitten tietyn ajan kuluessa synkronoidusti lävistetään hoidettava kasvain ja sen lähiympäristö palpaatiokontrollissa neuloin, joiden kautta sähköimpulssit johdetaan. Seurannassa kasvain nekrotisoituu ja pienenee tai häviää seuraavien viikkojen kuluessa. Hoito on nopeasti annettavissa, helposti toteutettavissa, soveltuu päiväkirurgiseksi toimenpiteeksi ja on toistettavissa tarvittaessa esimerkiksi 8–12 viikon välein.

Ensimmäiset kliiniset tutkimukset elektrokemoterapiasta ovat jo 1990-luvulta, ja se

TAULUKKO 1. Suomen Melanoomaryhmän suositukset ihomelanooman liitännäissädehoidosta.

Imusolmuke-alue	Liitännäissädehoitoa puoltavat
Kaula	Enemmän kuin yksi metastaattinen imusolmuke Yksikin imusolmuke-etäpesäke yli 2 cm:n kokoinen Kasvu imusolmukkeen ulkopuolelle Leikattu paikallinen uusiutuma, ei aiempaa sädehoitoa
Kainalo	Kolme tai useampia metastaattisia imusolmukkeita Yksikin imusolmuke-etäpesäke yli 3 cm:n kokoinen Kasvu imusolmukkeen ulkopuolelle Leikattu paikallinen uusiutuma, ei aiempaa sädehoitoa
Nivunen	Neljä tai useampia metastaattisia imusolmukkeita Yksikin imusolmuke-etäpesäke yli 3 cm:n kokoinen Kasvu imusolmukkeen ulkopuolelle Leikattu paikallinen uusiutuma, ei aiempaa sädehoitoa

on saanut jalansijaa yksittäisissä Euroopan syöpäkeskuksissa (12,13,14). Suomessa tätä hoitoa on vasta kokeiltu demonstraationa. Elektrokemoterapiasta ei toistaiseksi ole julkaistu satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi verrattu hoidon tehoa muihin paikallishoitoihin. Julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa melanoomapotilaiden määrät ovat olleet pieniä ja seuranta-ajat lyhyitä. Elektrokemoterapia tehosi 44 tutkimuksen meta-analyysissä, jossa hoidettiin 1 894 melanoomaa, merkittävästi paremmin (yli 50 %) kasvaimiin kuin yksinään annettu solunsalpaajahoido. Elektrokemoterapian avulla saatiin täydellinen hoitovaste 59 %:lle potilaista, mutta vain 8 %:lle, kun solunsalpaajaa oli annettu yksinään. Pelkällä elektroporaatiolla eli sähköimpulssien antamisella ei ollut lainkaan vaikutusta kasvaimen (11).

Elektrokemoterapia soveltuu levinneen melanooman haavautuneiden, kivuliain ihotäpäsäkkeiden palliatiiviseksi hoidoksi. Hoitoon saadaan yleensä hyvä vaste, ja se on hyvin sie-

detty (15). Nähtäväksi jää, millaisen roolin elektrokemoterapia lunastaa Suomessa.

Sädehoito

Liitännäissädehoito. Paikallisesti edenneen eli lähialueen imusolmukkeisiin metastasoineen melanooman (levinneisyysaste III) kirurgisen evakuaation jälkeen voidaan toteuttaa liitännäissädehoito imusolmukealueelle. Liitännäissädehoidon hyödyistä tässä indikaatiossa on olemassa vain yksi satunnaistettu tutkimus, jossa käytetty sädeannos oli 48 Gy 2,4 Gy:n päiväfraktiiona (neljän viikon hoitojakso) (16). Sädehoidon todettiin puoltavan melanooman uusiutumisriskin sädehoidetulla imusolmukealueella (paikallinen uusiutuma 21 % vs 36 %), mutta vaikutusta taudin kokonaisennusteeseen tai elinajan odotteeseen ei todettu (16). Elossaolohyötyä on tutkittu myös takautuvissa tutkimuksissa, joiden tulokset ovat olleet vastaavia (17). Sekä eurooppalaiset (ESMO) että yhdysvaltalaiset (NCCN) hoitosuositukset kuitenkin puoltavat imusolmukealueiden liitännäissädehoitoa, mikäli uusiutumisriskin katsotaan suurentuneen (8,18). Suomen Melanoomaryhmän suositukset on koottu **TAULUKKOON 1**. Liitännäissädehoitoa emokasvaimen alueelle voidaan harkita myös erityistapauksissa, kuten satelliittitäpäsäkkeiden poiston jälkeen tai lentigo maligna- taikka desmoplastisen melanooman yhteydessä (19,20).

Etäpesäkkeiden stereotaktinen sädehoito. Sädehoitotekniikan ja kuvantamisen kehittymisen myötä on siirrytty hoitamaan pieniä kasvaimia stereotaktisella sädehoitotekniikalla. Stereotaktisessa sädehoidossa muutamalla (tyypillisesti 1–5:llä) sädehoitokerralla annetaan erittäin suuri, paikallisesti kasvainta ja sen verisuonitusta tuhoava sädeannos. Hoito vaatii tarkan suunnittelun ja kuvantamisohjauksen sädehoitokoneella ympäröivän terveen kudoksen suojaamiseksi. Tyypillisiä stereotaktisen sädehoidon kohteita melanooman hoidossa ovat yksittäiset aivo-, luusto- ja keuhkoetäpesäkkeet. Myös muiden kohteiden, kuten maksan tai haiman stereotaktinen hoito on mahdollista.

Paikallinen hoitovaste on tyypillisesti erittäin hyvä. Pienistä (alle 2 cm:n) aivoetäpe-

TAULUKKO 2. Hypertermisen isoloidun raajaperfuusion (ILP) käyttö- ja vasta-aiheet.

Käyttöaiheet	Vasta-aiheet
In transit -etäpesäkkeet	Vaikea raajan tukkiva valtimotauti
Multippleit kasvaimet laajalla alueella	Vaikea sydänsairaus (suuri leikkausriski)
Kasvainten uusiutuminen	Vaikea lymfedeema
Suuri, kriittisiin rakenteisiin kasvava kasvain	Distaalinen jalka riippuvainen kasvaimen verenkierrosta (harvoin ongelma melanooman yhteydessä)
Levinneisyyttä vain raajan alueella	Lyhyt elinajan odote
Raajan ulkopuolelle levinnyt tauti hallittavissa (elinajan odote yli 6 kuukautta)	Raskaus
Palliativinen vaihtoehto raajan amputoinnille	

säkkeistä 63–75 %:n on todettu vastanneen hoitoon paikalliskontrollissa vuoden kuluttua, ja vastaavasti 88 %:n keuhkoetäpesäkkeistä 18 kuukauden seurannassa (21,22,23).

Palliativinen sädehoito. Pienempiannoksisista sädehoitoa voidaan käyttää oireiden lievittämiseen, kuten vuotavien iho- tai ruuansulatuskanavaetäpesäkkeiden hoitoon, aivoetäpesäkkeiden stabilointiin tai kivunlievitykseen. Yleiset palliativiset sädehoitokäytännöt ja fraktiointimallit toimivat myös melanoomapotilaiden hoidossa, tosin hieman isompia fraktiokokoja (esimerkiksi 5 x 6 Gy) voidaan suosia erityisesti ihoetäpesäkkeiden hoidossa. Palliativisessa indikaatiossa on kuitenkin huomiotava, että sädehoidosta ei saa koitua potilaalle ylimääräisiä haittavaikutuksia.

Sädehoito ja melanoomalääkitys. Sädehoitoa samanaikaisesti BRAF:n estäjien (dabrafenibi, vemurafenibi) kanssa ei nykytiedon valossa suositella. Varsinaisia tutkimuksia asiasta ei ole, mutta julkaistujen tapausselostusten ja potilassarjojen valossa samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa poikkeuksellista toksisuutta sädehoitoalueella (24). Lääketautusta suositellaankin sädehoidon ajaksi.

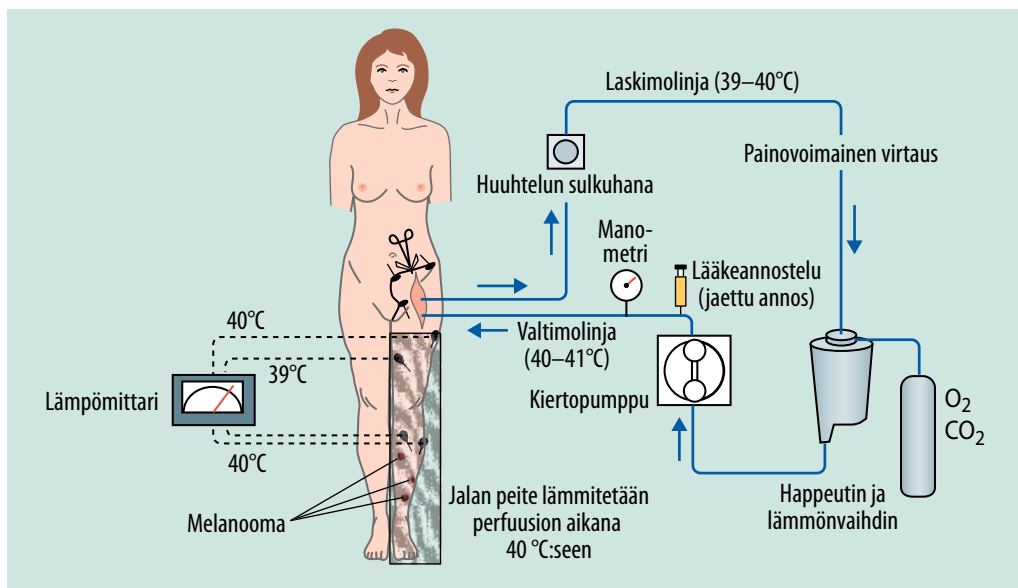
Sädehoito samaan aikaan immunologisten lääkkeiden (CTLA-4-, PD-1- ja PD-L1-vastaaineiden) kanssa puolestaan näyttää tuovan synergiaetua. Sädehoito paitsi hajottaa syöpäsoluja ja paljastaa niiden antigeenejä immunologisten solujen tunnistettavaksi, myös hokuttelee kasvainalueelle verenkierrosta tulehdussoluja ja lisää paikallisesti monien sytokiinien tuotantoa ja PD-L1-reseptorien määrää kasvainsolujen pinnalla (25,26). Tämä luo otollisen ympäristön immunologisten lääkkeiden paremmalle teholle ainakin sädehoidetulla alueella. Tutki-

musnäyttö aiheesta on vielä vähäistä, mutta lisätietoa optimaalisesta sädehoitoannoksesta ja hoitojen jaksotuksesta saataneen lähivuosina.

Hyperterminen isoitu raajaperfuusio

Hypertermisessä isoloidussa raajaperfuusiohoidossa (ILP, isolated limb perfusion) annetaan kertaluontoisesti solunsalpaajaa nukutuksessa tapahtuvassa toimenpiteessä raajan eristettyyn verenkiertoon. Koska vaikutus kohdistuu vain raajaan, on lääkkeen annos systeemihoitoa noin kymmenen kertaa suurempi. Solunsalpaajavaiikutuksen parantamiseksi raajaa lämmitetään hoidon ajaksi.

ILP:n käyttöaiheet. ILP soveltuu raajaan levinneen melanooman (levinneisyysaste III) hoitoon (1). Primaarimelanoomista noin 50 % esiintyy raajojen alueella (27). Raajan ihomelanoomissa paikalliset uusiutumiset ovat tavallisia, ja joidenkin potilaiden tauti uusiutuu toistuvasti vain raajan alueella. Tyypillisesti ILP:hen tulevalle potilaalle on laajalle alueelle raajaan edenneitä in transit -etäpesäkkeitä, jotka ovat kirurgisin eksisioin vaikeasti hallittavissa tai uusiutuvat pian kirurgisen poiston jälkeen (TAULUKKO 2). Paikalliset nivus- tai iliakaalialueen etäpesäkkeet eivät merkittävästi huononna hoidon ennustetta, ja imusolmukealueen tyhjennys voidaan tehdä ILP-leikkauksen yhteydessä. Liitännäishoitona ILP:stä ei ole hyötyä, eikä sitä anneta potilaan ollessa kliinisesti tauditon esimerkiksi kirurgisen eksisioin jälkeen (28). Raajan ulkopuolelle levinneen melanooman ILP voi tulla kysymykseen, jos kaukoetäpesäkkeet ovat hallittavissa tai kasvavat toistettujen kuvantamistutkimusten



KUVA. Isooitu raajaperfuusio edellyttää suonten kanylointia ja sydän-keuhkokoneen käyttöä. Verenkierron eristys saavutetaan verityhjiömansetilla. Sekä vuotokontrolliin tarvittava radioaktiivinen isotooppi että vaikuttava lääkeaine ruiskutetaan perfuusiolinjaan.

perusteella hitaasti, jolloin elinajan odote on kohtalainen. Tarkkaan harkituissa tapauksissa ILP voidaan toteuttaa palliatiivisena hoitona, kun elinajan odote on lyhyt ja vaihtoehtona on raajan välitön amputointi. Moniammatillinen ryhmä tekee kliinisen tutkimuksen ja leikkausta edeltävän arvion.

Tekninen suoritus. ILP on teknisesti haastava, moniammatillista ryhmää vaativa toimenpide perfuusio- ja eristysmonitorointilaitteineen, mutta potilaalle usein melko kevyt toimenpide. Alaraajan hoidossa lonkka- tai reisisuonet paljastetaan kirurgisesti. Sekä valtimoon että laskimoon viedään sydän-keuhkokoneeseen kytketyt perfuusioikanyylit, joiden kärkien proksimaalipuolelle asetetaan raajaan verityhjiömansetti (**KUVA**). Raajaan eristettyyn verenkiertoon kierrätetään lämmitetty ja happeutettu veri, johon ruiskutetaan 10 mg melfalaania per litra raajan tilavuutta. Erityisen suurten kasvaimien hoidossa melfalaaniin on yhdistetty myös 1–4 mg tuumorenekroositekijä (TNF) alfaa. Melfalaania käytettäessä raajan lääkehoito kestää tunnin, ja raajan lämpötila on 39–40 °C. Perfuusioidon jälkeen lääke huuhdellaan raajasta pois ja palautetaan oma verenkierto. Huuhtelun yhteydessä menetetty

veri korvataan tyypillisesti kahdella punasoluyksiköllä.

Koska raajasta isoon verenkiertoon vuotava lääkehoito saattaa aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia (TNF-alfan osalta yli 10 %:n vuoto aiheuttaa monielinvaurion) seurataan tätä vuotoa raajan eristettyyn verenkiertoon ruiskutetun isotoopin avulla. Mahdollinen radioaktiivisuuden lisääntyminen sydämen päältä mitattuna tarkoittaa lääkeaineen vuotoa isoon verenkiertoon. Näin voidaan tarkasti seurata hetkellistä ja kumulatiivista vuotoa ja ryhtyä nopeasti tarvittaviin toimenpiteisiin sen korjaamiseksi tai jopa perfuusion keskeyttämiseksi, jos vuotoa on vaikeaa hallita. Tavallisimmin, kun käytetään reisialueen perfuusiota, vuoto on tyypillisesti alle 2 %, eikä melfalaaniperfuusiolla ole mitään yleisiä haittavaikutuksia.

ILP:n hoitotulokset. Satunnaistettuja ILP:tä ja leikkaushoitoa vertailevia tutkimuksia ei ole tehty. ILP:n tuloksia raportoivissa tutkimuksissa vastetta hoitoon on saatu 70–90 %:lla potilaista, ja 35–65 %:lla todettavissa ollut melanooma on hävinnyt raajasta kokonaan eli hoitovaste on ollut täydellinen (29,30,31). Melanooman paikallista uusiutumista on raportoitu esiintyvän 56–63 %:lla potilaista 13–19 kuu-

kauden keskimääräisen seuranta-ajan jälkeen (29,30,31). Haittavaikutukset (ihon punoitus, raajan turvotus ja hermosärky) ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Vakavia haittavaikutuksia, kuten rhabdomyolyyssia ja ihon rakkulointia, nähdään harvoin. Hyksissä potilaita on vuodesta 2007 hoidettu ILP:llä 5–10 vuosittain (yhteensä 61 hoitoa), ja vasteet ovat kokemukseemme mukaan olleet kirjallisuutta vastaavia. Haittavaikutukset ovat olleet vähäisiä – esimerkiksi faskiotomioita on melfalaanin aiheuttaman lihastoksisuuden takia jouduttu kymmenen vuoden aikana tekemään vain kahdelle potilaalle (3 %). Hoitoaika kirurgisella vuodeosastolla on ollut tavallisesti 3–4 vuorokautta.

Joissakin keskuksissa ILP:tä on tehty sekä melfalaanilla että TNF-alfalla hyvin tuloksin (32). TNF-alfan käyttöä onkin suositeltu kasvainmassaltaan erityisen suurten melanoomien sekä uusintaperfuusioiden yhteydessä.

Käytäntö Suomessa. Suomessa ILP on harvinaisena ja erikoistekniikoita vaativana hoito-toimenpiteenä keskitetty Hyksiin. Hoitoa on suunnattu lähinnä potilaille, joilla on levinneisyysasteen III raajan ihomelanooma. Kliiniseen selvittelyyn kuuluu raajan ja vartalon tuore TT, jolla suljetaan pois kaukoetäpesäkkeet ja määritetään raajan sekä paikallisten imusolmukkeiden tautitaakkaa. Raajan metastasointi on tarvittaessa hyvä varmistaa biopsialla, mutta ILP:tä harkittaessa ei kannata leikata näkyvää melanoomaa pois ennen ILP:hen lähettämistä. Lähetteet osoitetaan Hyksin syöpäkeskukseen.

Lopuksi

Paikallisesti levinneen (levinneisyysasteen III) melanooman hoidon kulmakivi on etäpesäkekirurgia. Levinneisyysasteen III melanooman liitännäislääkehoitoa ja liitännäissädehoitoa

Ydinasiat

- ▶ Kirurgia on alueellisesti levinneen melanooman hoidon kulmakivi, lääkehoito etäpesäkkeisen.
- ▶ Muut hoitomuodot, kuten sädehoito, iso-loitu raajaperfuusio ja etäpesäkekirurgia, voivat täydentää hoitoja.
- ▶ Elektrokemoterapiaa ei Suomessa käytetä melanooman hoidossa.

harkitaan, mikäli uusiutumisriskin katsotaan suurentuneen. Isoloitua raajaperfuusiota voidaan käyttää raajaan levinneen melanooman hoidossa. Levinneisyysasteen IV melanooman hoito on ensisijaisesti lääkehoito. Sädehoitoa ja kirurgiaa tarvitaan lääkehoidon tueksi tai palliativisena toimenpiteenä, jos lääkehoito pettää.

Elektrokemoterapiaa on Suomessa käytetty vasta demonstraationa paikallisesti iholle uusiutuneen melanooman palliaationa.

Etäpesäkkeisen taudin hoito pyritään räätälöimään yksilöllisesti moniammatillisessa työryhmässä. Syöpälääkäreiden ja kirurgien hyvän yhteistyön merkitys korostuu, kun valittavissa on eri hoitomuotoja ja niiden yhdistelmiä. ■

SUVI ILMONEN, LT, plastiikkakirurgian erikoislääkäri
HYKS, Töölön sairaala, plastiikkakirurgian klinikka

TANJA SKYTTÄ, LT, syöpätautien erikoislääkäri
TAYS, onkologian klinikka

ANDERS ALBÄCK, dosentti, verisuonikirurgian erikoislääkäri
HYKS, verisuonikirurgia

SIDONNAISUUDET

Suvi Ilmonen: Ei sidonnaisuuksia
Tanja Skyttä: Luentopalkkio (BMS, Roche, MSD, Merck, Novartis)
Anders Albäck: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Surgery, electrochemotherapy, radiotherapy and isolated limb perfusion for metastatic melanoma

In addition to drug treatments, various local procedures may be used in locally advanced or metastatic melanoma. In the treatment of a local recurrence of melanoma, the possibility of surgical excision is always considered first. Palliative surgery is also possible in individual cases as treatment for symptomatic, occlusive or hemorrhagic metastases. Radiotherapy can be applied not only as adjuvant therapy for locally advanced disease after surgery, but also as curative treatment for individual metastases (especially stereotactic radiotherapy) or as symptomatic local therapy. Isolated limb perfusion can be used as a treatment for metastatic melanoma limited to a limb potentially leading to long-term treatment responses and relief from symptoms. Electrochemotherapy brings new possibilities for treating local skin metastases.

KIRJALLISUUTTA

- Melanooma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Chirurgi Placitici Fenniaen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [julkaistu 26.1.2012]. www.kaypahoito.fi.
- Ariyan C. Complete lymph node dissection in melanoma. *Lancet Oncol* 2016; 17:688–9.
- Tauceri F, Mura G, Roseano M, ym. Surgery and adjuvant therapies in the treatment of stage IV melanoma: our experience in 84 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:1079–84.
- O’Leary DP, Byrnes KG, Power DK, ym. Surgical management of metastatic melanoma in the era of targeted systemic therapies. *Melanoma Res* 2015;25:1–8.
- Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, ym. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol* 2010;102:187–95.
- Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, ym. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:104–10.
- Zacest AC, Besser M, Stevens G, ym. Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002;96:552–8.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, ym. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v126–32.
- Fadaki N, Cardona-Huerta S, Martineau L, ym. Inoperable bulky melanoma responds to neoadjuvant therapy with vemurafenib. *BMJ Case Rep* 2012;2012. DOI 10.1136/bcr-2012-007034.
- Koers K, Francken AB, Haanen JBAG, ym. Vemurafenib as neoadjuvant treatment for unresectable regional metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:251–3.
- Mali B, Jarm T, Snoj M, ym. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:4–16.
- Belehradek M, Domenge C, Luboinski B, ym. Electrochemotherapy, a new anti-tumor treatment. First clinical phase I-II trial. *Cancer* 1993;72:3694–700.
- Sloot S, Rashid OM, Sarnaik AA, ym. Developments in intralesional metastatic melanoma. *Cancer Control* 2016;23:12–20.
- Testori A, Intelisano A, Verrecchia F, ym. Alternatives for the treatment of local advanced disease: electrochemotherapy, limb perfusion, limb infusion, intralesional IL2. What is the role? *Dermatol Ther* 2012;25:443–51.
- Marty M, Sersa G, Garbay JR, ym. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOP (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer Suppl* 2006;4:3–13.
- Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, ym. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1049–60.
- Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, ym. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res* 2016;26:595–603.
- Melanoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [version 1.2017]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
- Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA, ym. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2014;170:52–8.
- Strom T, Caudell JJ, Han D, ym. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120:1369–78.
- Liew DN, Kano H, Kondziolka D, ym. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *Clinical article. J Neurosurg* 2011;114:769–79.
- Selek U, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, ym. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1097–106.
- Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter, ym. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* 2011;6:34.
- Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, ym. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632–46.
- Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maltz A, ym. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015; 520:373–7.
- Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol* 2015;16:e498–509.
- Kruijff S, Bastiaannet E, Francken AB, ym. Breslow thickness in the Netherlands: a population-based study of 40 880 patients comparing young and elderly patients. *Br J Cancer* 2012;107:570–4.
- Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2003; 4:359–64.
- Thompson JF, Gianoutsos MP. Isolated limb perfusion for melanoma: effectiveness and toxicity of cisplatin compared with that of melphalan and other drugs. *World J Surg* 1992;16:227–33.
- Hoekstra HJ, Veerman K, van Ginkel. Isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: melphalan or TNF-melphalan perfusion? *J Surg Oncol* 2014;109:338–47.
- Olofsson R, Mattsson J, Lindnér P. Long-term follow-up of 163 consecutive patients treated with isolated limb perfusion for in-transit metastases of malignant melanoma. *Int J Hyperthermia* 2013;29:551–7.
- Deroose JP1, Grünhagen DJ, van Geel AN, ym. Long-term outcome of isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-α for patients with melanoma in-transit metastases. *Br J Surg* 2011;98:1573–80.